



## Original

# Mutación del gen BRAF V600E en el cáncer papilar de tiroides y su efecto en la terapia con yodo radiactivo ( $^{131}\text{I}$ ) posquirúrgica: ¿deberíamos modificar nuestra estrategia terapéutica?☆

Maite Domínguez Ayala<sup>a,\*</sup>, Amaia Expósito Rodríguez<sup>a</sup>, Amaia Bilbao González<sup>b</sup>, Pablo Mínguez Gabiña<sup>c</sup>, Teresa Gutiérrez Rodríguez<sup>a</sup>, Emilia Rodeño Ortiz de Zarate<sup>d</sup>, Maitane García Carrillo<sup>a</sup> y Borja Barrios Treviño<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España

<sup>b</sup> Unidad de Investigación, Hospital Universitario Basurto - REDISSEC, Bilbao, España

<sup>c</sup> Departamento de Medicina Física, Hospital Universitario Gurutzeta-Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

<sup>d</sup> Departamento de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Gurutzeta-Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 18 de diciembre de 2017

Aceptado el 19 de febrero de 2018

On-line el 19 de marzo de 2018

## Palabras clave:

Mutación BRAF

Cáncer papilar de tiroides

Terapia con  $^{131}\text{I}$

Factor pronóstico

## RESUMEN

**Introducción:** La mutación BRAF V600E en el cáncer papilar de tiroides (CPT) parece asociarse a una resistencia al  $^{131}\text{I}$ . Nuestro principal objetivo fue cuantificar la respuesta al  $^{131}\text{I}$  tras la cirugía tanto en pacientes que presentaban la mutación (BRAF+) como en los que no presentaban el gen mutado (BRAF-).

**Método:** Estudio prospectivo de los CPT intervenidos y tratados con  $^{131}\text{I}$  desde septiembre de 2015 hasta enero de 2017. Variables: edad, género, estadio tumoral, histológicas, tiroglobulina antes de  $^{131}\text{I}$ , a las 48 h y a los 6 meses; dosis absorbida y % de actividad a los 2 y a los 7 días y tiempo de eliminación.

**Resultados:** Cuarenta y un pacientes y 67 restos tiroideos. El 61% eran BRAF+. En los estadios III y IV, el 80% eran BRAF+. En el vaciamiento ganglionar terapéutico, el 100% eran BRAF+. El número de ganglios fue superior en BRAF+: 3,4 vs 1,2 ( $p = 0,01$ ). La variante clásica fue predominante en BRAF+ (91,7% vs 8,3%;  $p = 0,03$ ). El 85,7% vs 14,3% de los BRAF+ tuvieron reacción desmoplásica ( $p = 0,02$ ). Los BRAF+ presentaban menor dosis absorbida respecto a la actividad administrada (5,4 vs 20 Gy/MBq;  $p = 0,02$ ); menor % de actividad respecto a la unidad de masa a los 2 (0,046 vs 0,103%/g;  $p = 0,02$ ) y a los 7 días (0,006 vs 0,034%/g;  $p = 0,04$ ).

**Conclusiones:** La mutación del gen BRAF V600E se relaciona con una mayor resistencia al tratamiento posquirúrgico con  $^{131}\text{I}$  desde el inicio de la enfermedad.

© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

☆ Parte de los resultados de este estudio fueron presentados en el 29th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) 2016, Barcelona, 15-19 de octubre de 2016; en la VI Reunión Ibérica de la Sección de Cirugía Endocrina celebrada en Sevilla, 27-28 de abril de 2017, y en la XXI Reunión Nacional del Cirujano celebrada en Málaga, 18-20 de octubre de 2017.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [maidoay@gmail.com](mailto:maidoay@gmail.com) (M. Domínguez Ayala).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.02.018>

0009-739X/© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## BRAF V600E mutation in papillary thyroid cancer and its effect on postoperative radioiodine (<sup>131</sup>I) therapy: Should we modify our therapeutic strategy?

### ABSTRACT

#### Keywords:

BRAF mutation  
Papillary thyroid cancer  
Radioiodine therapy  
Prognostic factor

**Introduction:** The BRAF V600E mutation in papillary thyroid cancer (PTC) has been associated with resistance to <sup>131</sup>I. Our aim was to quantify the response to <sup>131</sup>I after surgery in patients who had the mutation (BRAF+) and those who did not have the mutated gene (BRAF-).

**Method:** A prospective cohort study was designed, from September 2015 to February 2016, which included patients with PTC receiving therapy after surgical treatment. Variables were described for age, gender, histology, tumor stage, thyroglobulin values before, 48 h after and 6 months after <sup>131</sup>I; absorbed dose and % activity on days 2 and 7 and elimination time.

**Results:** 41 patients giving in total 67 thyroid remnants were included. 61% were BRAF+. In stages III and IV, 80% were BRAF+. In lateral resection, 100% were BRAF+. The number of nodes was higher in BRAF+: 3.4 vs 1.2 (P = .01). The classic variant was predominant in BRAF+ (91.7% vs 8.3%, P = .03). 85.7% vs 14.3% of BRAF+ had desmoplastic reaction (P = .02). The BRAF+ had a lower absorbed dose than the administered activity (5.4 Gy/MBq vs 20 Gy/MBq, P = .02); lower % activity with respect to the unit of mass at 2 (0.046%/g vs 0.103%/g, P = .02) and at 7 days (0.006%/gr vs 0.034%/gr, P = .04).

**Conclusions:** The mutation of the BRAF V600E gene is related with greater resistance to postoperative treatment with <sup>131</sup>I since the onset of the disease.

© 2018 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La mutación del gen BRAF V600E es la alteración genética más frecuente en el cáncer papilar de tiroides (CPT) (del 23 al 83%)<sup>1,2</sup>. El papel de esta mutación como marcador pronóstico en la estratificación de riesgo molecular del cáncer de tiroides es prometedor<sup>3</sup>. Además, se ha asociado a características clinicopatológicas más agresivas<sup>4</sup>, aumento de recidiva<sup>5</sup>, refractariedad al <sup>131</sup>I en enfermedad metastásica<sup>6</sup> e incluso mortalidad<sup>7</sup>. Sin embargo, la Asociación Americana de Tiroides en su última actualización (ATA)<sup>8</sup>, aunque reconoce su papel como marcador de riesgo de recidiva, aún no recomienda el estudio rutinario del estado mutacional del tumor.

La mutación consiste en la sustitución de valina por glutamato en la posición 600 de la proteína b-raf. Se ha asociado a la disminución de la captación de <sup>131</sup>I, debido en parte a la activación de la vía de señalización proteincinasa activada por mitógenos (MAPK)<sup>9</sup>. Esta vía de señalización de la que forma parte el oncogén BRAF junto con otros, como RET/PTC y RAS, es esencial para la homeostasis de las células tiroideas. La activación constitutiva de la vía MAPK mediante estas oncoproteínas induce un crecimiento anormal y una resistencia a señales proapoptóticas<sup>10</sup>. Las bases moleculares que explican las relaciones entre los diversos componentes, aun siendo complejas y controvertidas, son de gran relevancia clínica por su relación directa tanto con la desdiferenciación de los tumores tiroideos como con la resistencia a la terapia con <sup>131</sup>I. Esta resistencia es mediada fundamentalmente por BRAF al estimular la inducción de la secreción de factor de crecimiento tumoral (TGF-B) que reprime la expresión del

simportador sodio/yodo o NIS, necesario para la captación de yodo en la célula, además de promover cambios necesarios para la migración y la invasión celular<sup>11,12</sup>. Esta pérdida de expresión es la base de la refractariedad al tratamiento con <sup>131</sup>I. Como consecuencia, los CPT mutados presentan una disminución de la avidéz por el <sup>131</sup>I<sup>13</sup>, por lo que sería razonable pensar que, para este grupo de pacientes, una cirugía más agresiva sería la mejor opción terapéutica<sup>14</sup>. En este sentido, la mayor parte de los estudios miden esta resistencia al tratamiento con <sup>131</sup>I en fase de recidiva tumoral o en cánceres metastásicos, no al inicio de la terapia posquirúrgica. La valoración de esta respuesta se obtiene exclusivamente con mediciones indirectas de los valores séricos de tiroglobulina, no existiendo en la literatura estudios que cuantifiquen el efecto de la mutación en las imágenes obtenidas mediante TAC o SPECT-TAC. Sin embargo, existen otros métodos para estimar la cuantificación de la respuesta al tratamiento, como es la dosimetría. Mediante esta metodología se pueden obtener variables tan importantes como la dosis absorbida, parámetro estrechamente relacionado con la destrucción celular y, por tanto, con el efecto del tratamiento<sup>15</sup>. Una medición más detallada de la absorción del <sup>131</sup>I y del comportamiento de la mutación BRAF V600E tras el tratamiento posquirúrgico con el radiofármaco puede establecer definitivamente el valor pronóstico de la mutación y, por tanto, una modificación de la estrategia terapéutica.

Los objetivos de este estudio son: 1) describir las características de los pacientes con CPT según su estado mutacional; 2) cuantificar la respuesta del <sup>131</sup>I administrado tras la cirugía, y 3) obtener un modelo predictivo de estratificación de riesgo que defina a los pacientes con mayor riesgo de resistencia al <sup>131</sup>I.

## Método

Se diseñó un estudio observacional analítico de cohortes prospectivo. La población a estudio la constituyeron los pacientes diagnosticados histológicamente de carcinoma papilar de tiroides tratados con cirugía y  $^{131}\text{I}$  posquirúrgico desde septiembre del 2015 hasta enero de 2017.

Los criterios de inclusión fueron: 1) diagnóstico histológico de CPT; 2) tratamiento quirúrgico con tiroidectomía total realizada por el Sección de Cirugía Endocrina del Hospital Universitario Basurto, y 3) tratamiento con  $^{131}\text{I}$  posquirúrgico.

Los criterios de exclusión fueron: 1) cánceres incidentales; 2) recidiva de CPT; 3) haber recibido terapia anterior con  $\text{I}^{131}$ , y 4) cirugía en otro centro diferente o por otro equipo quirúrgico.

Previo a la realización de la cirugía, se analizó el estado de la mutación BRAF V600E mediante análisis inmunohistoquímico de la muestra obtenida por biopsia con aguja gruesa, según el protocolo de la unidad<sup>16</sup>.

La técnica quirúrgica consistió en resección completa de la glándula tiroides (sin preservación macroscópica de restos tiroideos) y/o vaciamiento ganglionar central profiláctico bilateral o terapéutico de los compartimentos afectados. Además, en los pacientes con estadificación preoperatoria por ecografía de N0 se llevó a cabo la técnica del ganglio centinela según el protocolo de otro estudio que se estaba llevando a cabo en la unidad.

Se estudiaron las siguientes variables: 1) demográficas (género, edad); 2) técnica quirúrgica; 3) estadio tumoral tras el estudio de la pieza quirúrgica, y 4) características anatomopatológicas: a) número de ganglios afectados; b) variante histológica (clásica, folicular o mixta); c) reacción desmoplásica; d) bilateralidad; e) extensión extratiroidea, y d) multifocalidad.

En base a estas variables obtenidas se clasificaron, en función del riesgo de recidiva, en riesgo bajo, intermedio y alto, siguiendo las recomendaciones de la guía ATA 2009 vigente el año del inicio del estudio<sup>17</sup>, de forma que se les administró una dosis oral de 30, 100 o 150 mCi de  $^{131}\text{I}$  previa estimulación de TSH recombinante.

Para cuantificar la respuesta del  $^{131}\text{I}$  administrado tras la cirugía se estudiaron las imágenes de los restos tiroideos posquirúrgicos de cada paciente tras el tratamiento con  $^{131}\text{I}$  mediante SPECT-CT a las 48 h y a los 7 días. A los 2 días, la captación de los remanentes en el lecho quirúrgico se encuentra en valores aproximados a su valor máximo, y a los 7 días la actividad del  $^{131}\text{I}$  es considerablemente menor e insignificante en lugares diferentes al lecho tiroideo. El análisis de las imágenes de SPECT-CT en la estación de trabajo implicó la identificación de los restos tiroideos y la diferenciación del acúmulo fisiológico del radiofármaco en otras áreas anatómicas, como se muestra en la [figura 1](#). Para la cuantificación de la actividad de los restos tiroideos previamente se aplicó un factor de calibración, de acuerdo a las recomendaciones publicadas recientemente<sup>18</sup>. Mediante dosimetría, se analizaron las siguientes variables: 1) dosis absorbida respecto a la dosis administrada; 2) porcentaje de actividad a los 2 y a los 7 días respecto a la unidad de masa; 3) tiempo de eliminación de  $^{131}\text{I}$ . El cálculo de los valores en función de la dosis administrada en la primera medición se realizó en base a la masa calculada en las mediciones de

actividad a los 2 y a los 7 días; de esta forma se eliminó la posible influencia de las diferentes dosis administradas o volúmenes de restos tiroideos obtenidos. Para ello se utilizaron los formalismos obtenidos de dosis médica de radiación interna<sup>19</sup>.

Los valores séricos de tiroglobulina y anticuerpos anti-tiroglobulina se midieron: 1) en el momento previo a la administración del  $^{131}\text{I}$ ; 2) a las 48 h del tratamiento, y 3) a los 6 meses.

## Análisis estadístico

Se utilizaron frecuencias y porcentajes para el análisis descriptivo de las variables cualitativas, y medias y desviaciones estándar (DE) para las variables cuantitativas.

Se compararon las diferentes características de los pacientes entre los pacientes BRAF+ y BRAF-. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó la prueba chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, y para la comparación de las cuantitativas se utilizó la prueba t-test o el test no paramétrico de Wilcoxon.

Por otro lado, se estudió la biocinética del yodo en los restos tiroideos mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Además, dentro de cada grupo (BRAF+ y BRAF-) se analizó el cambio en la tiroglobulina del antes de la administración del  $^{131}\text{I}$  a las 48 h mediante la prueba no paramétrica de la suma de rangos con signo de Wilcoxon para datos pareados.

Finalmente, se analizó la posible asociación de las diferentes características con la dosis absorbida respecto a la actividad administrada mediante el modelo lineal general. En primer lugar, se realizaron los análisis bivariante para identificar las variables que individualmente resultaron estar significativamente asociadas a la dosis absorbida. A continuación se realizó el análisis multivariante para ver la influencia conjunta de estas variables, considerando como variables independientes aquellas que habían resultado con  $p < 0,15$  en los análisis bivariantes. En los modelos finales únicamente se considerarán las variables con  $p < 0,05$ . Debido a la no normalidad de la variable dosis absorbida, se realizó una transformación logarítmica de la misma. Por lo tanto, para la interpretación de los resultados se consideró la exponencial de los parámetros beta.

Para todos los análisis se consideró un resultado estadísticamente significativo para  $p < 0,05$ . Los análisis se realizaron mediante el programa SAS for Windows Statistical Software, version 9.2 (SAS Institute, Inc., Carey, NC).

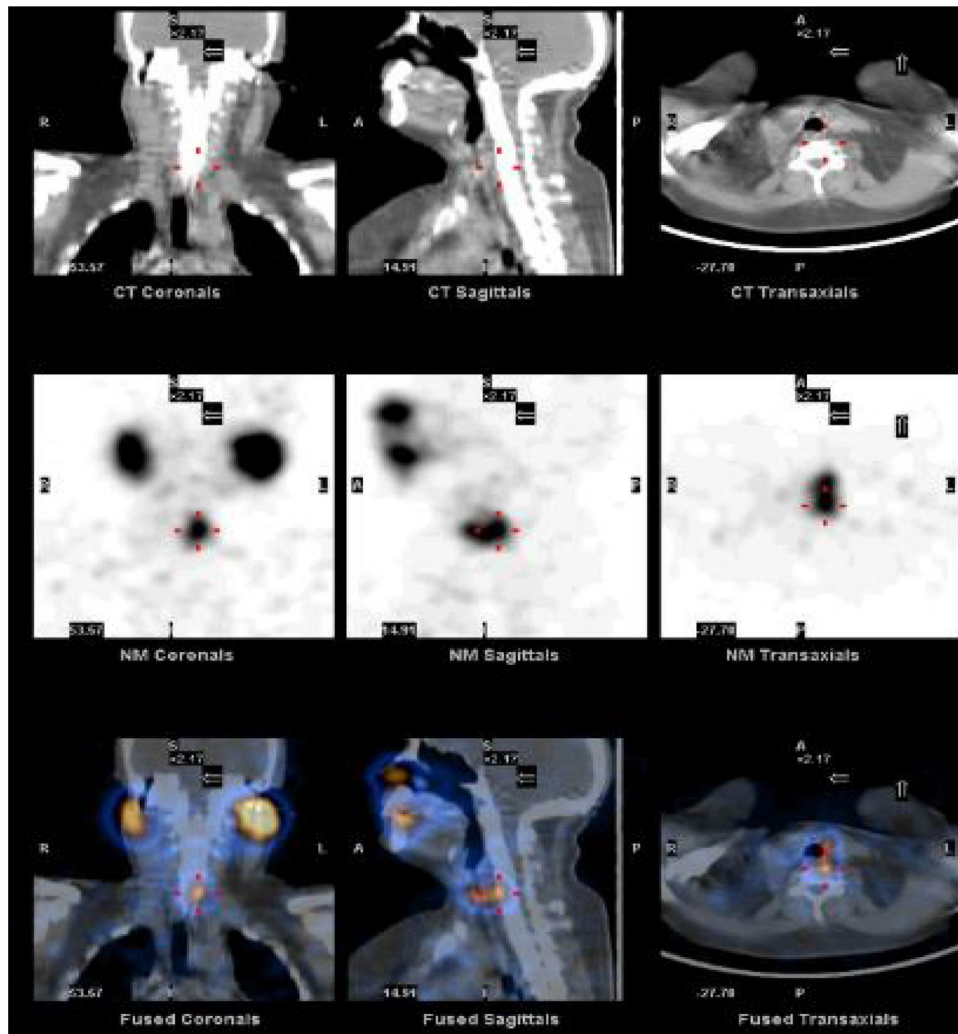
## Resultados

### Características de los pacientes con cáncer papilar de tiroides según su estado mutacional

Los resultados epidemiológicos y anatomopatológicos, así como la técnica quirúrgica, se presentan en la [tabla 1](#).

De los 41 pacientes intervenidos de CPT a los que se les administró terapia ablativa con  $^{131}\text{I}$  entre septiembre de 2015 y enero de 2017, 25 (61%) resultaron positivos para la mutación.

La frecuencia de la mutación en las mujeres fue algo mayor que en los hombres: 62,5% vs 55,5%,  $p = 0,72$ , sin resultar



**Figura 1 – Identificación de remanentes tiroideos en SPECT-CT tras la administración del radiofármaco. En las imágenes de SPECT-CT se identifican los restos tiroideos y la diferenciación del acúmulo fisiológico del radiofármaco en otras áreas anatómicas.**

significativa. La media de edad de los pacientes fue de 52,6 (DE 12,3).

Hubo un total de 31 (75,6%) pacientes con vaciamiento central profiláctico bilateral. De estos, 16 (51,6%) eran BRAF+. En 6 casos (16,2%) se realizó vaciamiento ganglionar terapéutico por metástasis ganglionares, siendo el 100% BRAF+.

A un total de 15 pacientes (62,5%) que presentaban la mutación se les realizó la técnica del ganglio centinela. En cambio, a los otros 10 pacientes con la mutación (58,8%) no se les realizó la técnica. Esta diferencias no resultaron significativas estadísticamente ( $p = 1,0$ )

El número de ganglios afectados fue significativamente superior en los BRAF+, con 3,4 (DE 4,7) vs 1,2 (DE 3,9) ( $p = 0,01$ ). La mutación era superior entre los de variante clásica, con un total de 11 casos (91,7%), en comparación con los de folicular, con 9 pacientes (50%), o mixta, con 5 (45,4%) ( $p = 0,03$ ). De los BRAF+, 12 pacientes (85,7%) presentaba reacción desmoplásica, mientras que 13 (48,1%) no presentaban esa característica ( $p = 0,02$ ). No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la extensión extratiroidea, la bilateralidad o la presencia de más de un foco de carcinoma.

En cuanto al estadio tumoral tras el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica, el 80% de los pacientes que se encontraba en un estadio más avanzado (III y IV) tenían el gen mutado. De los pacientes que se encontraban en estadios más precoces es decir, I y II, más de la mitad (57,1%) no presentaban la mutación.

#### **Quantificación de la respuesta al $^{131}\text{I}$ posquirúrgica**

En cuando al efecto de la mutación en el tratamiento del  $^{131}\text{I}$ , se estudió la biocinética del yodo en un total de 67 restos tiroideos, puesto que aun cuando la mayoría de los pacientes presentaban un único resto tiroideo, hubo casos de 2 y hasta 3 restos en un mismo paciente. Los pacientes BRAF+ presentaban menor dosis absorbida respecto a la actividad administrada (5,4 vs 20 Gy/MBq;  $p = 0,02$ ); menor % de actividad respecto a la unidad de masa a los 2 días (0,046 vs 0,103%/g;  $p = 0,02$ ) y a los 7 días (0,006 vs 0,034%/g;  $p = 0,04$ ). Aunque no hubo diferencias significativas, sí se observa un tiempo de eliminación más rápido en los pacientes que presentan la mutación (49,3 vs 62,3 h;  $p = 0,30$ ) (tabla 2.)

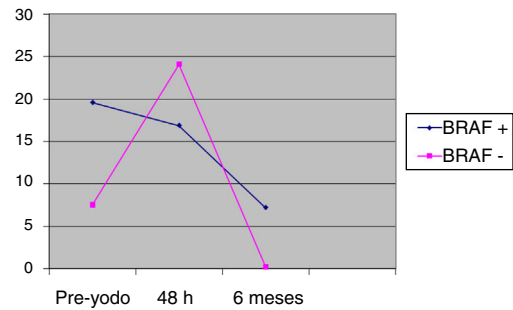
**Tabla 1 – Características de los pacientes (n = 41)**

	Total (n = 41)	BRAF+ (n = 25)	BRAF- (n = 16)	p
<b>Género, n (%)</b>				0,72
Mujeres	32 (78,1%)	20 (62,5%)	12 (37,5%)	
Hombres	9 (21,9%)	5 (55,6%)	4 (44,4%)	
<b>Edad, media (DE)</b>	52,6 (12,3)	53,5 (12,5)	51,1 (12,4)	0,60
<b>Técnica quirúrgica, n (%)</b>				0,06
VGC	31 (83,8%)	16 (51,6%)	15 (48,4%)	
VGC + VGL	6 (16,2%)	6 (100%)	0 (0%)	
<b>Ganglio centinela, n (%)</b>				0,81
Sí	24 (58,5%)	15 (62,5%)	9 (37,5%)	
No	17 (41,5%)	10 (58,8%)	7 (41,2%)	
<b>Histopatología, n (%)</b>				0,11
Estadio I	16 (39%)	7 (43,8%)	9 (56,3%)	
Estadio II	5 (12,2%)	2 (40%)	3 (60%)	
Estadio III	10 (24,4%)	8 (80%)	2 (20%)	
Estadio IV	10 (24,4%)	8 (80%)	2 (20%)	
<b>Ganglios afectados, media (DE)</b>	2,5 (4,5)	3,4 (4,7)	1,2 (4)	0,01
<b>Variante histológica, n (%)</b>				0,03
Variante folicular	18 (43,9%)	9 (50%)	9 (50%)	
Variante mixta	11 (26,8%)	5 (45,5%)	6 (54,5%)	
Variante células claras	12 (29,3%)	11 (91,7%)	1 (8,3%)	
<b>Reacción desmoplásica</b>				0,02
Presente	14 (34,2%)	12 (85,7%)	2 (14,3%)	
Ausente	27 (65,8%)	13 (48,1%)	14 (51,8%)	
<b>Bilateralidad</b>				0,10
Sí	14 (34,2%)	11 (78,6%)	3 (21,4%)	
No	27 (65,8%)	14 (51,9%)	13 (48,2%)	
<b>Extensión extratiroidea</b>				0,15
Sí	13 (31,7%)	10 (76,9%)	3 (23,1%)	
No	28 (68,3%)	15 (53,6%)	13 (46,4%)	
<b>Multifocalidad</b>				0,24
Sí	17 (42,5%)	12 (70,6%)	5 (29,4%)	
No	23 (57,5%)	12 (52,2%)	11 (47,8%)	

**Tabla 2 – Cuantificación de la respuesta al <sup>131</sup>I posquirúrgica (n = 67)**

	BRAF+ (n = 37)	BRAF- (n = 30)	p
<b>Dosis absorbida/actividad administrada (Gy/MBq), media (DE)</b>	5,36 (4,84)	19,96 (47,19)	0,02
<b>% actividad/unidad de masa (%/g), media(DE)</b>			
2.º día	0,046 (0,05)	0,103 (0,16)	0,02
7.º día	0,006 (0,01)	0,034 (0,09)	0,04
<b>Tiempo de eliminación (horas), media(DE)</b>	49,31 (26,39)	62,32 (39,73)	0,30

Las diferencias entre BRAF+ y BRAF- en los valores de tiroglobulina previos al yodo (pre-yodo) fueron 20,2 (DE 85,7) vs 7,6 (DE 17,9), y a las 48 h, de 17,6 (DE 69,4) vs 24,1 (DE 65,6), sin ser significativos. El cambio del pre-yodo a las 48 h con respecto al valor basal es significativo en el grupo BRAF- ( $p = 0,0023$ ), mientras que el cambio del pre-yodo a 48 h no resulta estadísticamente significativo en el grupo BRAF+ ( $p = 0,0560$ ), según se muestra en la **figura 2**. A los 6 meses

**Figura 2 – Valores séricos de tiroglobulina.****Tabla 3 – Variables asociadas a dosis absorbida (n = 67)**

	$\beta$	Exp ( $\beta$ )	p
<b>Edad</b>	-0,03	0,97	0,04
<b>Estadio</b>			
I-II	Ref.		
III-IV	-0,55	0,58	0,07
<b>Ganglio centinela</b>	-0,56	0,57	0,07
<b>BRAF</b>			
+	Ref.		
-	0,79	2,20	0,01

de seguimiento no hubo diferencias significativas entre los dos grupos 7,2 (DE 28,2) vs 0,2 (DE 0,3); ( $p = 0,74$ ).

#### Modelo predictivo para pacientes con mayor riesgo de resistencia al <sup>131</sup>I

En la **tabla 3** se muestran los resultados de los análisis bivariantes de la asociación de las diferentes características sobre la dosis absorbida, mostrando únicamente aquellas características con  $p < 0,15$ . Las variables que resultaron estar significativamente asociadas a la dosis absorbida fueron la edad y la mutación BRAF. En el caso de la edad, por cada aumento de un año la dosis absorbida fue 0,97 veces mayor ( $p = 0,04$ ). En cuanto a la mutación, la dosis absorbida en los BRAF- fue 2,20 veces la de los BRAF+ ( $p = 0,01$ ). En el análisis multivariante solo resultó significativa la variable mutación.

#### Discusión

La mutación BRAF V600E del CPT es la alteración genética más frecuente (entre el 23 y el 83%)<sup>1,2,20</sup>, lo que coincide con nuestros resultados. Si tenemos en cuenta los pacientes sometidos a vaciamiento ganglionar terapéutico, el 100% de los pacientes eran BRAF+, por lo que queda de manifiesto el carácter agresivo de la mutación, como se ha demostrado en numerosos estudios<sup>7,21,22</sup>. Así mismo, tanto el estadio más avanzado como el mayor número de ganglios afectados en los pacientes con la mutación presente refuerzan aún más el concepto de peor pronóstico cuando está presente la mutación, como se ha publicado recientemente<sup>5</sup>. Sin embargo, no se han encontrado diferencias entre otros factores de riesgo

de recidiva, como la extensión extratiroidea o la multifocalidad y bilateralidad, probablemente debido al tamaño de la muestra, características histopatológicas que, por otro lado, sí se han relacionado con la mutación en otros estudios<sup>14</sup>. Entre los pacientes que presentaban la mutación, la variante histopatológica más frecuentemente asociada fue la clásica, datos similares a los publicados tras la identificación de la secuenciación genómica del CPT<sup>23</sup>. También fue más frecuente la presencia de reacción desmoplásica, tal y como se publica en algunos estudios<sup>22</sup>.

En cuanto a la cuantificación del <sup>131</sup>I posquirúrgica, es el primer estudio que evalúa de forma cuantitativa la respuesta de la mutación al tratamiento con el radiofármaco mediante el cálculo de parámetros relacionados con la biocinética del yodo, con el método de dosimetría ya descrito en estudios anteriores<sup>24</sup>. Los valores de dosis absorbida del <sup>131</sup>I han sido significativamente inferiores en los pacientes que presentan la mutación, lo cual está en relación con los estudios experimentales sobre la disminución de la captación del yodo en la célula por el bloqueo del transportador secundario al efecto del gen mutado<sup>9,13</sup>. Así mismo, el porcentaje de actividad del radioyodo a los 2 y a los 7 días ha resultado inferior en pacientes BRAF+. Se ha observado un tiempo de semivida del <sup>131</sup>I más corto en los pacientes con el gen mutado, aunque sin llegar a la significación estadística, por lo que no solo se ha demostrado una menor captación del <sup>131</sup>I en los pacientes con la mutación sino que, además, el <sup>131</sup>I que se ha captado se eliminó de un forma más rápida en estos pacientes. Ante la ausencia de un método que cuantifique y evalúe el efecto del tratamiento con <sup>131</sup>I posquirúrgico que sea compatible con las recomendaciones establecidas en las guías de tratamiento inicial de los CPT<sup>8</sup>, consideramos que la dosimetría puede ser una alternativa a tener en cuenta.

Con respecto a los valores de Tg sérica, se objetiva un aumento a las 48 h tras la administración de <sup>131</sup>I en los pacientes que no presentan la mutación; sin embargo, este pico de concentración no se observa en los pacientes con el gen mutado. Este aumento después de la ablación con <sup>131</sup>I se ha identificado en la literatura<sup>25</sup>, en relación con un aumento de la destrucción del remanente tiroideo y la consecuente liberación de dicha proteína. En este sentido, la identificación de una menor concentración de Tg sérica en pacientes con el gen mutado tras el tratamiento con el radiofármaco se interpreta como una menor destrucción celular y, por lo tanto, apoya la teoría del aumento de la resistencia al <sup>131</sup>I. Sin embargo, en los resultados a los 6 meses de seguimiento no se objetiva esta diferencia, por lo que es necesario evaluar resultados a más largo plazo y con un número mayor de pacientes para definir las consecuencias clínicas.

Se ha observado que la única variable que resultó significativa en el análisis multivariante es la mutación del gen BRAF, siendo, por tanto, un buen marcador pronóstico a considerar para decidir el tratamiento más adecuado. Sin embargo, no se pudo establecer un modelo predictivo que determinase el perfil de los pacientes que van a presentar más resistencia a la terapia con <sup>131</sup>I, probablemente por el tamaño de la muestra. En cambio, sí se han identificado las características de los pacientes que definen un grupo de mayor riesgo de resistencia al <sup>131</sup>I: la edad y la mutación BRAF. En el caso de la edad, a medida que los pacientes son

más mayores aumenta la absorción al <sup>131</sup>I. Este hecho, además de ser novedoso, puede resultar de interés para futuros estudios que midan el beneficio real del radiofármaco en el grupo de más edad, puesto que recientemente se ha descrito un aumento de la mortalidad en pacientes mayores y BRAF+<sup>26</sup>.

Somos conscientes de las limitaciones que tiene este trabajo. Una de ellas, comentada anteriormente, es el tamaño muestral. Por otro lado, el estudio realizado se fundamenta en los restos tiroideos, pudiendo ser remanentes tanto de tejido tumoral como tejido tiroideo normal, y por consiguiente no se encuentra representado el carácter directo del proceso tumoral. Los resultados obtenidos hacen pensar que la totalidad de la glándula, por diferentes vías de señalización que aún desconocemos, puede estar influenciada por el proceso de carcinogénesis del tumor. No obstante, hacen falta más estudios y a más largo plazo y con un mayor tamaño muestral que confirmen estos resultados.

En conclusión, 1) la mutación del gen BRAF V600E se relaciona con factores de mal pronóstico, como un estadio más avanzado o mayor afectación ganglionar; 2) los pacientes BRAF+ presentan menor eficacia en el tratamiento con <sup>131</sup>I desde el inicio de la enfermedad, y 3) la absorción de <sup>131</sup>I es mayor en los pacientes de edad más avanzada.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, et al. The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Cancer*. 2012;118:1764-73.
- Dong S-Y, Zeng R-C, Jin L-P, Yang F, Zhang X-J, Yao Z-H, et al. BRAFV600E mutation is not associated with central lymph node metastasis in all patients with papillary thyroid cancer: Different histological subtypes and preoperative lymph node status should be taken into account. *Oncol Lett*. 2017;14:4122-34.
- Huang Y, Qu S, Zhu G, Wang F, Liu R, Shen X, et al. BRAF V600E mutation-assisted risk stratification of solitary intrathyroidal papillary thyroid cancer for precision treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djx227>.
- Li J, Zhang S, Zheng S, Zhang D, Qiu X. The BRAF V600E mutation predicts poor survival outcome in patients with papillary thyroid carcinoma: A meta analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:22246-53.
- Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Shong YK, Kim TY, Viola D, et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:42-50.
- Barollo S, Pennelli G, Vianello F, Watutantrige Fernando S, Negro I, Merante Boschini I, et al. BRAF in primary and recurrent papillary thyroid cancers: The relationship with (131)I and 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake ability. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:659-63.
- Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, et al. Association between BRAF V600E mutation and

- mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA*. 2013;309:1493-501.
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
  9. Liu D, Hu S, Hou P, Jiang D, Condouris S, Xing M. Suppression of BRAF/MEK/MAP kinase pathway restores expression of iodide-metabolizing genes in thyroid cells expressing the V600E BRAF mutant. *Clin Cancer Res*. 2007;13:1341-9.
  10. Lutz BS, Leguisamo NM, Cabral NK, Gloria HC, Reiter KC, Agnes G, et al. Imbalance in DNA repair machinery is associated with BRAFV600E mutation and tumor aggressiveness in papillary thyroid carcinoma. *Mol Cell Endocrinol*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2017.12.004>.
  11. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2892-9.
  12. Knauf JA, Sartor MA, Medvedovic M, Lundsmith E, Ryder M, Salzano M, et al. Progression of BRAF-induced thyroid cancer is associated with epithelial-mesenchymal transition requiring concomitant MAP kinase and TGF $\beta$  signaling. *Oncogene*. 2011;30:3153-62.
  13. Riesco-Eizaguirre G, Rodríguez I, de la Vieja A, Costamagna E, Carrasco N, Nistal M, et al. The BRAFV600E oncogene induces transforming growth factor beta secretion leading to sodium iodide symporter repression and increased malignancy in thyroid cancer. *Cancer Res*. 2009;69:8317-25.
  14. O'Neill CJ, Bullock M, Chou A, Sidhu SB, Delbridge LW, Robinson BG, et al. BRAF(V600E) mutation is associated with an increased risk of nodal recurrence requiring reoperative surgery in patients with papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2010;148:1139-46.
  15. Samuel AM, Rajashekharrao B. Radioiodine therapy for well-differentiated thyroid cancer: A quantitative dosimetric evaluation for remnant thyroid ablation after surgery. *J Nucl Med*. 1994;35:1944-50.
  16. Paja M, del Cura JL, Zabala R, Corta I, Lizarraga A, Oleaga A, et al. Ultrasound-guided core-needle biopsy in thyroid nodules. A study of 676 consecutive cases with surgical correlation. *Eur Radiol*. 2016;26:1-8.
  17. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al., American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
  18. Dewaraja YK, Ljungberg M, Green AJ, Zanzonico PB, Frey EC, SNMMI MIRD Committee. et al. MIRD pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative  $^{131}\text{I}$  SPECT in dosimetry applications. *J Nucl Med*. 2013;54:2182-8.
  19. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1941-59.
  20. Ito Y, Yoshida H, Maruo R, Morita S, Takano T, Hirokawa M, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma in a Japanese population: Its lack of correlation with high-risk clinicopathological features and disease-free survival of patients. *Endocr J*. 2009;56:89-97.
  21. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, Carson KA, Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:274-86.
  22. Shi X, Liu R, Basolo F, Giannini R, Shen X, Teng D, et al. Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:264-74.
  23. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159:676-90.
  24. Mínguez P, Flux G, Genollá J, Delgado A, Rodeño E, Gleisner KS. Whole-remnant and maximum-voxel SPECT/CT dosimetry in  $^{131}\text{I}$ -NaI treatments of differentiated thyroid cancer. *Med Phys*. 2016;43:5279-87.
  25. Stevic I, Dembinski TC, Pathak KA, Leslie WD. Transient early increase in thyroglobulin levels post-radioiodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Biochem*. 2015;48:658-61.
  26. Shen X, Zhu G, Liu R, Viola D, Elisei R, Puxeddu E, et al. Patient age-associated mortality risk is differentiated by BRAF V600E status in papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2017;36:438-45.